

Полученные экспериментальные результаты позволяют считать N-ацильные производные 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола новой группой нуклеозидных ингибиторов размножения вируса простого герпеса.

Для дальнейших исследований перспективным является N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид (1) как наиболее простой в получении и обладающий высокой противогерпетической активностью.

Литература:

1. Николаева, С.Н. Штаммы вирусов, обладающие лекарственной устойчивостью / С.Н. Николаева, Н.И. Павлова, Е.И. Бореко // Современные проблемы инфекционной патологии человека (эпидемиол., клиника, микробиол., вирусол. и иммунол.): статьи и тезисы I итоговой научно-практической конференции, Минск, 8-9 апреля 1998 г. / БелНИИЭМ, гл. ред. Л.П. Титов. – Минск, 1998. – С. 581.

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Бореко Е.И.¹, Шадыро О.И.², Фроленков К.А.³

¹НИИ эпидемиологии микробиологии, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

³РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

Установление выраженной противогерпетической активности N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида в опытах на клеточных культурах послужило основанием для изучения антигерпетического эффекта данного соединения в экспериментах *in vivo*.

Опыты проведены на беспородных белых мышах самцах массой 20–25 г. Образцы мазей N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида готовили на вазелине. В качестве препаратов сравнения использовали мази ацикловира (2,5 %) и бутаминофена (1 %). Для моделирования герпетического поражения кожи использовали вирус герпеса простого I типа (ВГП, штамм 1 С). Экспериментальный кожный герпес воспроизводили по методике, описанной в [Boyd M.R. et al. 1988], с некоторыми модификациями. Под эфирным наркозом внутреннюю поверхность правой ушной раковины мышей скарифицировали инъекционной иглой, затем на место скарификации наносили 20 мкл вирусосодержащей жидкости (среда DMEM с 10 % сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота). Реакцию кожи на заражение герпесом учитывали 4-х ступенчатой шкале. Оценки эритемы и наличия везикул суммировали. Для каждой группы животных вычисляли средний балл.

Установлено, что на следующий день после инфицирования вирусом герпеса у всех животных, включая контрольных, подвергнутых скарификации без заражения вирусом, появлялась достаточно выраженная гиперемия правой ушной раковины. В контрольной группе без заражения гиперемия быстро регрессировала, составляла на 3-й день после инфицирования в среднем 0,3 балла и исчезала не позднее 7-го дня. У животных, подвергнутых инфицированию, напротив, к 3 дню гиперемия резко усиливалась, на ее фоне появлялись высыпания в виде мелких пузырьков, наполненных содержимым, вначале прозрачным, позднее мутнеющим. Затем пузырьки вскрывались с образованием язв и корочек, сливающихся в отдельных случаях в достаточно крупные ранки и струпы. Характерным для инфицирования являлось образование сквозных перфораций уха округлой формы и несращение порезов, нанесенных при скарификации, чего не наблюдалось у животных контрольной группы без инфицирования. Инфекция кожи ушной раковины у мышей, вызванная штаммом вируса простого герпеса, была скоротечной. Пик ее проявлений приходился на 3–4 день после инфицирования, средний балл в этот период достигал от 1,1 до 2,4 баллов в разных экспериментах. Полное исчезновение внешних признаков заболевания наступало в основном на 11–12-й день. Местное лечение мазями N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)-ацетамида, бутаминофена и ацикловира (препаратов сравнения) начинали на следующий день после заражения герпесом и проводили в течение 5 дней. Мази наносились 3 раза в день. Об эффективности мазей судили по выраженности и динамике признаков герпетического поражения кожи у леченных животных в сравнении с эффектом мазевой основы (плацебо). Проявления герпеса оценивали по указанной выше шкале. Как показали проведенные исследования, у зараженных герпесом животных всех групп, включая леченных мазями, в течение 2–4 дней после инфицирования отмечалось нарастание клинических проявлений местного поражения кожи. Однако, в контрольной группе пик реакции достигался на 4-е сутки, а в подопытных группах – в основном на 3-й день. В дальнейшем выраженность поражений ослабевала. В контрольной группе, где лечение проводили мазевой основой, выраженность признаков инфекции достигала 1,22 баллов к 4 дню, снижалась примерно вдвое на 5-й день и затем постепенно спадала до 0,27 баллов к моменту завершению периода наблюдений (10-й день).

Установлено, что экспериментальный образец 1% мази N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида был более эффективен по подавлению герпетических поражений кожи в течение всего их цикла развития по сравнению с 1 % мазью бутаминофена и сравним с ацикловиром. Максимальная выраженность поражения отмечалась на 4-й день лечения 1 % мазью N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида и составила

0,39 баллов, т.е. меньше, чем у животных, леченных мазями бутаминафена и даже ацикловиром.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида в лекарственных формах в качестве противогерпетического средства.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ СОВМЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНОВ УРАНИЛА И ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Брусков В.И., Иванов В.Е., Карп О.Э., Попова Н.Р., Усачева А.М.,
Черников А.В., Шелковская О.В., Гудков С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пушкино, Московской обл., Российская Федерация

Загрязнение окружающей среды окислами урана при добыче природного урана, его обогащении для ядерной энергетики и военных целей показывает их высокое токсическое действие на окружающую среду и человека [1,2]. При использовании бронебойных снарядов с обедненным ураном наблюдаются массовые заболевания среди военнослужащих и населения, в том числе лейкемии и других онкологических заболеваний [1]. Причины такого действия окислов урана в малых концентрациях на организм человека до сих пор остаются неизвестными. При взрывах таких снарядов происходит сгорание урана с образованием окислов, среди которых растворимой формой является ион уранила (UO_2^{2+}). Ионы уранила с водой, пищей, а также в виде аэрозолей в воздухе могут поступать в живые организмы, включая человека.

В нашей работе установлено, что под действием микромолярных концентраций уранила наблюдается преобладание химической токсичности, обусловленной сильной окисляющей способностью этих ионов. Вклад радиоактивности атомов урана в процесс образования АФК незначителен. Показано, что под действием уранила происходит образование активных форм кислорода (АФК) - гидроксильных радикалов и перекиси водорода в воде. Установлен синергетический эффект генерации АФК при совместном воздействии уранила и физических факторов среды – тепла, видимого света и ионизирующего излучения. В присутствии уранила в уранилнитрате при концентрациях 1–100 мкМ в водных растворах происходят значительные изменения образования перекиси водорода и гидроксильных радикалов под влиянием этих факторов. Способность